



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C09J 189/06, A61L 25/00		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/14368 (43) Date de publication internationale: 17 mai 1996 (17.05.96)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR95/01420		(81) Etats désignés: AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG).	
(22) Date de dépôt international: 27 octobre 1995 (27.10.95)		Publiée	
(30) Données relatives à la priorité: 94/13136 3 novembre 1994 (03.11.94) FR		Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont requises.	
(71)/(72) Déposant et Inventeur: IZORET, Georges [FR/FR; 111, rue Brancas, F-92310 Sèvres (FR). (74) Mandataires: THIVILLIER, Patrick etc.; Cabinet Laurent & Charns, 3, place de l'Hôtel-de-Ville, Boîte postale No. 203, F-42005 Saint-Etienne Cédez (FR).			
(54) Titre: BIOADHESIVE, METHOD FOR PREPARING SAME AND DEVICE FOR APPLYING A BIOADHESIVE, AND HARDENING AGENTS FOR A BIOADHESIVE (54) Titre: COLLE BIOLOGIQUE, PROCEDE DE PREPARATION ET DISPOSITIF D'APPLICATION POUR COLLE BIOLOGIQUE, ET DURCISSEURS POUR COLLE BIOLOGIQUE			
(57) Abstract			
<p>A bioadhesive comprising at least two combinable components that can be used simultaneously, individually or separately over time, i.e. (1) a semi-liquid component (A) comprising at least gelatin in an aqueous solution, and (2) an optionally gelled component (B) comprising at least one aldehyde except for aqueous formaldehyde, glutaraldehyde or glyceraldehyde solutions. The use of succinic aldehyde and gelled aldehyde solutions as a hardening agent in a bioadhesive, a method for preparing such bioadhesives, and a device for applying same, are also disclosed.</p>			
(57) Abrégé			
<p>La présente invention concerne une colle biologique comportant au moins deux constituants destinés à être combinés, pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps: 1) un constituant (A) semi-liquide, comportant au moins de la gélatine en solution aqueuse, et 2) un constituant (B) gélifié ou non, comportant au moins un aldéhyde, à l'exception des solutions aqueuses de formaldéhyde, de glutaraldéhyde ou de glyceraldéhyde. Elle concerne également l'utilisation de dialdéhyde succinique et de solutions gélifiées d'aldéhydes comme durcisseurs dans une colle biologique, ainsi qu'un procédé de préparation de ces colles biologiques et un dispositif d'application pour colles biologiques.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Molossie
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Bresil	JP	Japon	PT	Portugal
BV	Bolivie	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KK	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LJ	Liechtenstein	SK	Slovénie
CM	Cameroon	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	Tchécoslovaquie	LV	Lettone	TG	Togo
DE	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

Colle biologique, procédé de préparation et dispositif d'application pour colle biologique, et durcisseurs pour colle biologique.

La présente invention concerne des colles biologiques à base de gélatine et d'un durcisseur aldéhydique, un procédé pour préparer les colles biologiques et un dispositif pour leur application, ainsi que des durcisseurs pour de telles colles.

5 Dans le domaine de la chirurgie humaine et animale, vasculaire notamment, il est connu d'utiliser des colles à base de gélatine et de résorcine durcies par un aldéhyde, connues sous le nom de colles GRA. Plus précisément, l'usage de la colle chirurgicale GRF (gélatine résorcine formol) a été souvent décrit pour coller des tissus (cf RBM-volume 4, n°2 - mars/avril 1982, page 147; la Nouvelle Presse Médicale, le 8 mars 1975, 4, n°10).

10 La gélatine a été choisie notamment en raison de son innocuité et de ses propriétés hémostatiques et par ailleurs pour son aptitude à réagir avec certains aldéhydes dits "durcisseurs" pour former, par réticulation, une masse collante. La résorcine, par ailleurs, permet de renforcer la qualité de ce type de colle.

15 On connaît l'utilisation de certains aldéhydes tels que le formol officinal à 37%, le glutaraldéhyde à 25% ou encore le mélange de ces deux derniers aldéhydes (9/1), mais on n'utilise ces aldéhydes qu'en solution non géliée. Ces aldéhydes présentent l'inconvénient de leur toxicité à de telles concentrations. ($DL_{50} = 296$ mg/kg pour le formaldéhyde, $DL_{50} = 33,7$ mg/kg pour le glutaraldéhyde).

20 La mise en oeuvre de telles colles GRF nécessite de la part du chirurgien d'étendre le mélange gélatine/résorcine (GR) sur les surfaces sèches de l'organe à coller, puis à pulvériser, instiller ou déposer par petites gouttes, à l'aide d'une seringue du type seringue intradermique, le durcisseur liquide, solution aqueuse stabilisée de formaldéhyde, sur le mélange GR étalé, et enfin appliquer les surfaces encollées l'une sur l'autre (dossier du CNIMH, novembre-décembre 1984, V.6). Comme durcisseur liquide, il est connu d'utiliser des 25 solutions aqueuses de formaldéhyde, de glutaraldéhyde, de

glycéraldéhyde, ou de leurs mélanges.

Cette technique exige une grande précision de la part du chirurgien, du fait notamment de l'action nécrosante du formol. En effet, l'aspersion de formol sur des tissus vivants non concernés par le 5 traitement collant, provoque des dommages et des nécroses souvent irréversibles. La technique chirurgicale consiste jusqu'à présent à protéger très soigneusement les tissus avoisinants, mais ces précautions s'avèrent souvent insuffisantes. Par ailleurs, le risque pour le chirurgien de se piquer avec une seringue remplie de formol n'est 10 jamais nul et, même à de très faibles doses, une injection de formol provoque un choc chez le praticien qui peut alors être obligé d'interrompre son intervention.

Les demandeurs ont maintenant mis au point une colle biologique qui remédie aux inconvénients majeurs des colles connues et présentés 15 ci-dessus.

Ainsi, la présente invention concerne une colle biologique comportant au moins deux constituants destinés à être combinés, pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps,

20 1/ un constituant (A) semi-liquide, comportant au moins de la gélatine en solution aqueuse, et

2/ un constituant (B) gélifié ou non, comportant au moins un aldéhyde, à l'exception des solutions non gélifiées de formaldéhyde, de glutaraldéhyde ou de glycéraldéhyde.

Dans un mode préféré de réalisation de l'invention, le constituant 25 (B) est gélifié et les inconvénients présentés ci-dessus sont évités, selon l'invention, car les gels durcisseurs sont plus faciles à utiliser que les liquides durcisseurs et ils évitent les risques d'aspersion involontaires et par conséquent les nécroses et ne nécessitent pas l'emploi des mêmes seringues. Ces colles s'appliquent au collage de tissus humains ou animaux et notamment au collage des artères et des 30 aortes.

Le premier constituant (A) est usuel dans les colles GRA; il s'agit 35 d'une solution aqueuse de gélatine, sous forme semi-liquide. Elle peut comporter de 5 à 20 g de gélatine, pour 20 à 25 ml d'eau distillée. Usuellement, le constituant semi-liquide GR comporte environ 15 g de

gélatine pour 20 ml d'eau distillée.

La solution aqueuse de gélatine peut en outre contenir, en mélange avec la gélatine, de la résorcine ou du phloroglucinol. Usuellement, on peut utiliser environ 4 à 6 g de résorcine pour 20 à 25 ml d'eau, et de préférence, elle peut en comporter environ 5 g pour environ 15 g de gélatine et environ 20 ml d'eau. La toxicité de la résorcine n'étant pas nulle, il peut être utile de disposer d'une colle n'en comportant que peu ou pas du tout.

Selon un mode préféré de réalisation de l'invention, le constituant (B) comportant l'aldéhyde durcisseur se présente sous forme d'un gel, de préférence un gel aqueux. Parmi les gélifiants utilisables, on peut citer tous les gélifiants disponibles, usuels, biologiquement acceptables et qui ne réagissent pas avec les aldéhydes. Parmi les gélifiants utilisables, on peut citer notamment l'agar-agar, la gomme de Karaya, les poudres de silice, les dérivés hydroxylés et carboxylés de la cellulose, tels que l'hydroxyéthylcellulose, la carboxyméthylcellulose et leurs mélanges.

Selon l'invention, les gélifiants préférés sont l'hydroxyéthylcellulose et la carboxyméthylcellulose. Ces gélifiants sont non toxiques.

Ces gélifiants sont utilisés à raison de 0,5 à 4% en poids, de préférence environ 1,5 à 2% en poids dans le gel aqueux.

Selon l'invention, les aldéhydes utilisables sont choisis parmi le formaldéhyde officinal, le glutaraldéhyde, le glycéraldéhyde, le dialdéhyde succinique, le sulfonyl-bis-acétaldéhyde, l'octanediol-1,8, l'octène-4 dial-1,8, l'oxy-bis-acétaldéhyde, ainsi que les mélanges de ces aldéhydes.

Dans le second constituant (B) gélifié, les aldéhydes usuels sont utilisés dans leurs concentrations usuelles pour les durcisseurs liquides, éventuellement en mélange, comme dans les durcisseurs liquides. Parmi les aldéhydes, on préfère le dialdéhyde succinique dont l'utilisation comme durcisseur pour colles biologiques n'est pas encore décrite. Cet aldéhyde est efficace à des concentrations très basses, de l'ordre de 5% en poids dans le durcisseur, ce qui présente un avantage eu égard à la toxicité des aldéhydes.

Parmi les mélanges, l'on préfère les mélanges dialdéhyde succinique/glutaraldéhyde (5/0.25).

Les concentrations usuelles en aldéhyde dans les durcisseurs liquides peuvent atteindre des valeurs de l'ordre de 1 à 50% en poids 5 en aldéhydes et, à titre indicatif, 1 à 40% en poids pour le glutaraldéhyde, 1 à 50% en poids pour l'oxy-bis-acétaldéhyde.

Pour le dialdéhyde succinique, on prévoit des concentrations pouvant aller de 1 à 40%, de préférence d'environ 5 à 20%.

10 Pour les mélanges, on peut citer le mélange usuel formol/glutaraldéhyde (9 parties en volume de formol à 37% pour 1 partie de glutaraldéhyde à 40%) et le mélange de dialdéhyde succinique comportant, en poids dans le constituant (B), de 40 à 50% de dialdéhyde succinique et de 0,2 à 1% de glutaraldéhyde.

15 L'agent gélifiant est éventuellement utilisé, en solution aqueuse, dans des proportions de l'ordre de 1 à 5% en poids, de préférence 2% en poids, cette proportion dépendant, d'une part, du gélifiant utilisé et, d'autre part, de la viscosité du constituant (A) semi-liquide. En effet, lors de l'application, il peut être utile que les constituants (A) et (B) aient des viscosité similaires.

20 L'invention concerne également des solutions aqueuses gélifiées de ces aldéhydes ou leurs mélanges, stabilisées ou non, utiles notamment à titre de durcisseur pour colles biologiques.

25 Les gels d'aldéhyde obtenus avec ces produits sont stables à la température ambiante pendant au moins 1 an. Par ailleurs, la teneur initiale en aldéhyde se maintient pendant cette période.

30 L'invention concerne également l'utilisation du dialdéhyde succinique à titre de durcisseur de colles biologiques. Les colles biologiques qui peuvent être durcies par un tel dialdéhyde succinique, en solution aqueuse ou en solution aqueuse gélifiée, comportent, d'une part, un constituant semi-liquide comportant au moins de la gélatine, et éventuellement de la résorcine ou du phloroglucinol et, d'autre part, un constituant aldéhydique, sous forme liquide ou gélifiée, comportant, à titre de durcisseur, au moins du dialdéhyde succinique. Le dialdéhyde peut être éventuellement mélangé avec un autre aldéhyde durcisseur. Compte tenu de sa grande efficacité, ce

dialdéhyde est particulièrement adapté au collage du foie, du poumon, de la rate, du péricarde et du rein. Son efficacité permet de réduire le pourcentage d'aldéhyde utilisé, et ce jusqu'à environ 5% en poids d'aldéhyde dans le constituant (B).

5 Dans ces colles biologiques au dialdéhyde succinique, le dialdéhyde succinique, dans le constituant (B) gélifié ou non, est utilisé à des concentrations allant d'environ 1 à 40%, de préférence 5 à 20% en poids.

10 La présente invention concerne également un procédé de préparation d'une colle biologique, caractérisé en ce que l'on mélange ou l'on applique en couches superposées, d'une part, un constituant (A) semi-liquide comportant au moins de la gélatine en solution aqueuse et, d'autre part, un constituant (B) gélifié ou non comportant au moins un aldéhyde, à l'exception des solutions aqueuses de formaldéhyde, de 15 glutaraldéhyde ou de glycéraldéhyde.

De préférence, on mélange les deux constituants juste avant l'emploi.

20 Pour la préparation de la colle, on procède en préparant, d'une part, le constituant semi-liquide (A) en diluant la gélatine, éventuellement la résorcine, dans de l'eau distillée et, d'autre part, en introduisant l'aldéhyde et éventuellement le gélifiant dans de l'eau.

Lors de l'utilisation, on préchauffe usuellement le constituant (A) à la température de l'ordre de 28 à 40°, au bain-marie, de préférence à une température de l'ordre de 37°.

25 Selon l'invention, les gels d'aldéhyde sont utilisés à température ambiante, mais peuvent être utilisés à des températures de l'ordre de la température humaine, c'est-à-dire des températures de l'ordre de 28 à 40°.

30 L'utilisation des durcisseurs sous forme de gel permet l'emploi d'un dispositif du type seringue à deux corps, ou tout autre moyen approprié pour mélanger et doser, en proportion convenable, le constituant (A) et le constituant (B) comportant l'aldéhyde choisi à la concentration la plus adéquate au type du collage envisagé.

35 Cette façon d'opérer libère le chirurgien de l'obligation de pratiquer lui-même le mélange extemporanément ou d'appliquer la

colle en deux temps. Il en résulte non seulement un gain de temps, mais encore un meilleur dosage des constituants et enfin l'annulation du risque consistant à appliquer, par erreur, le durcisseur sur les tissus voisins des tissus à coller.

5 Par ailleurs, pour l'application du constituant (B) non gélifié, il est possible, dans un premier temps, d'appliquer le constituant (A) en couche sur au moins l'une des surfaces de tissus à coller, puis d'injecter dans cette couche le constituant (B), avant d'appliquer les tissus l'un sur l'autre.

10 L'invention concerne donc un dispositif à deux compartiments dont l'un comporte le constituant (A) et l'autre le constituant (B), tels que définis ci-dessus.

15 Un dispositif convenable est du type seringue à deux corps, comportant, dans l'un de ses corps, un constituant (A) comportant au moins de la gélatine en solution aqueuse et, dans l'autre corps, le constituant (B) gélifié ou non selon la présente invention, comportant au moins un aldéhyde.

20 Dans un mode particulier de réalisation de l'invention, on dispose d'une seringue à deux corps qui permet l'application simultanée des deux composants, ou le mélange des deux composants juste à la sortie de la seringue.

Des seringues bi-corps de ce type sont notamment connues sous la dénomination commerciale "Duroject".

25 De préférence, et notamment dans ce mode d'application, on utilise des constituants (A) et (B) de viscosité similaire.

Les colles biologiques préparées selon l'invention se sont montrées particulièrement efficaces, notamment pour le collage aortique, celui du péricarde, du poumon, du foie, de la rate ou du rein. De façon générale, les colles de l'invention peuvent être utilisées en chirurgie osseuse, vasculaire, viscérale et dentaire.

Les exemples ci-dessous permettent d'illustrer l'invention sans en limiter la portée.

EXEMPLE 1CONSTITUANT (A)

Une pâte GR est obtenue par dissolution, dans 20 à 25 ml d'eau distillée, maintenue au bain-marie à 50°C, de 20 g d'un mélange de résorcine et de gélatine en poudre dans des proportions respectives de 1/4 et 3/4. La consistance convenable du mélange est obtenue en 30 minutes grâce au mixage par un agitateur du type planétaire manipulé lentement pour éviter la formation de bulles d'air.

CONSTITUANT (B)

À 9 volumes d'une solution aqueuse de formol à 37% en poids, on ajoute un volume d'une solution aqueuse de glutaraldéhyde à 25% en poids, puis 1,5 à 2% en poids d'hydroxyéthylcellulose. On chauffe le mélange, sous agitation mécanique, au bain-marie jusqu'à dissolution complète de l'hydroxyéthylcellulose. Après refroidissement à la température ambiante, on obtient un gel de viscosité similaire à celle du mélange GR. La viscosité obtenue est fonction de la quantité d'hydroxyéthylcellulose mise en oeuvre et le pourcentage indiqué dans cet exemple n'est pas limitatif.

On applique le mélange des constituants (A) et (B) sur les tissus à coller et on applique ces tissus l'un sur l'autre.

EXEMPLE 2CONSTITUANT (A)

On utilise une pâte GR préconditionnée, provenant du mélange gélatine-résorcine-eau illustré à l'exemple 1, dans un tube stérile prêt à l'emploi, après chauffage pendant 5 à 10 minutes, dans un bain-marie stérile à 45°C.

CONSTITUANT (B)

A une solution aqueuse contenant 5% en poids de dialdéhyde succinique et 0,25% en poids de glutaraldéhyde, on ajoute 2% en poids de carboxyméthylcellulose. On chauffe et agite comme dans l'exemple

1 pour obtenir un gel (B).

On applique le mélange des constituants (A) et (B) sur les tissus à coller et on applique ces tissus l'un sur l'autre.

5

EXEMPLE 3

On reproduit l'exemple 2, mais avec une solution aqueuse à 5% de dialdéhyde succinique, et sans glutaraldéhyde, à titre de constituant (B).

10

On applique le mélange des constituants (A) et (B) sur les tissus à coller et on applique ces tissus l'un sur l'autre.

EXEMPLE 4

15

Le constituant (A) est identique à celui de l'exemple 1.

On prépare un gel aqueux contenant 36% en poids de formaldéhyde et 4,5% en poids de dialdéhyde succinique et 2% en poids de carboxyméthylcellulose. On chauffe et agite comme dans l'exemple 1, pour obtenir le gel désiré (B).

20

On applique le mélange des constituants (A) et (B) sur les tissus à coller et on applique ces tissus l'un sur l'autre.

EXEMPLE 5

25

CONSTITUANT (A)

Identique à celui de l'exemple 1.

CONSTITUANT (B)

On utilise une solution aqueuse de dialdéhyde succinique à 20% en poids.

30

On applique une couche du constituant (A) sur les tissus à coller.

On injecte ensuite la solution (B) dans la couche de constituant (A).

On applique ensuite les tissus à coller l'un sur l'autre.

REVENDICATIONS

1. Colle biologique comportant au moins deux constituants destinés à être combinés, pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps,
 - 5 1/ un constituant (A) semi-liquide, comportant au moins de la gélatine en solution aqueuse, et
 - 2/ un constituant (B) gélifié ou non, comportant au moins un aldéhyde, à l'exception des solutions non gélifiées de formaldéhyde, de glutaraldéhyde ou de glycéraldéhyde.
- 10 2. Colle selon la revendication 1, caractérisée en ce que le constituant (A) comporte de 5 à 20 g de gélatine pour 20 à 25 ml d'eau, de préférence 15 g de gélatine pour 20 ml d'eau et comporte en outre de 4 à 6 g de résorcine ou de phloroglucinol pour 20 à 25 ml d'eau, de préférence 5 g de résorcine pour 20 ml d'eau.
- 15 3. Colle selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le constituant (B) est gélifié et comporte de 0,5 à 4% en poids, de préférence 1,5 à 2% en poids d'un gélifiant choisi parmi l'agar-agar, la gomme de Karaya, les poudres de silice, l'hydroxyéthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, les dérivés hydroxylés et carboxylés de la cellulose ou leurs mélanges.
- 20 4. Colle selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le constituant (B) comporte de 1 à 50% d'aldéhyde.
- 25 5. Colle selon la revendication 1 à 4, caractérisée en ce que l'aldéhyde est choisi parmi le formaldéhyde, le glutaraldéhyde, le glycéraldéhyde, le dialdéhyde succinique, l'oxy-bis-acétaldéhyde, le sulfonyl-bis-acétaldéhyde, l'octanodial-1,8, l'octène-4 dial-1,8 et leurs mélanges.
- 30 6. Colle selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le constituant (B) comporte de 1 à 40% en poids, de préférence 5 à 20% en poids de dialdéhyde succinique.
7. Utilisation de dialdéhyde succinique en association avec la gélatine ou un mélange de gélatine et de résorcine, dans une colle biologique comportant un constituant (A) semi-liquide comportant au moins de la gélatine en solution aqueuse, et un constituant (B) comportant au moins ledit dialdéhyde succinique en solution aqueuse

liquide ou gélifiée.

8. Utilisation de solutions aqueuses gélifiées, comportant au moins un aldéhyde, capable de durcir des mélanges à base de gélatine, à titre de durcisseur pour colles biologiques.

5 9. Dispositif à deux compartiments dont l'un comporte le constituant (A) et l'autre le constituant (B), tels que définis dans l'une des revendications 1 à 8.

10. Procédé de préparation d'une colle biologique, caractérisé en ce que l'on mélange ou l'on applique en couches superposées, d'une part, un constituant (A) semi-liquide comportant au moins de la gélatine en solution aqueuse et, d'autre part, un constituant (B) comportant au moins un aldéhyde, à l'exception de solutions non gélifiées de formaldéhyde, de glutaraldéhyde ou de glycéraldéhyde.